

Received: 2012.04.16
Accepted: 2012.06.13
Published: 2012.07.20

Aktywność biologiczna makrofagów w zdrowiu i chorobie*

The biological activity of macrophages in health and disease

Katarzyna Nazimek, Krzysztof Bryniarski

Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Streszczenie

Makrofagi są zaangażowane w odpowiedź immunologiczną jako komórki fagocytyzujące, prezentujące antygen oraz efektorowe w reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ponadto ich fizjologiczna aktywność jest związana z modulacją wielu procesów biologicznych w czasie całego życia i zależy od aktualnego fenotypu makrofagów indukowanego pod wpływem różnorodnych bodźców pochodzących z mikrośrodowiska.

Podczas ciąży makrofagi łożyskowe indukują rozwój matczynej tolerancji na antygeny płodu. Makrofagi płodowe biorą natomiast udział we właściwym formowaniu tkanek i narządów.

Rezydualne makrofagi odgrywają bardzo istotną rolę w utrzymaniu homeostazy tkankowej, w usuwaniu ciałek apoptotycznych w celu zapobieżenia autoimmunizacji oraz stanowią pierwszą linię obrony w zakażeniach. Odpowiedź makrofagów w zapaleniu może być modulowana przez drobnoustroje. Ich aktywność supresyjna obserwowana jest w organach uprzywilejowanych immunologicznie, których przykładem są jądra.

W procesach patologicznych makrofagi są odpowiedzialne za uszkodzenia tkanek w wyniku nieswoistej aktywacji z nadmiernym wytwarzaniem czynników prozapalnych. Zahamowanie swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom guzów nowotworowych jest głównie wynikiem działania makrofagów związanych z nowotworami (TAMs). Natomiast prezentacja alergenów lub autoantygenów przez makrofagi, a także ich nieswoista aktywacja przez nekrotyczne adipocyty prowadzi do indukcji przewlekłej odpowiedzi zapalnej oraz zaburzeń odporności. Zatem modulacja funkcji makrofagów może być podstawą usprawniania efektywności terapii nowotworów i schorzeń alergicznych, autoimmunizacyjnych, metabolicznych czy sercowo-naczyniowych oraz neurodegeneracyjnych (w tym choroby Alzheimer).

Niniejsze opracowanie ma na celu zebranie aktualnej wiedzy o aktywności biologicznej makrofagów.

Słowa kluczowe:

makrofagi • fenotyp M1 • fenotyp M2 • TAMs • immunomodulacja

Summary

Macrophages are involved in immune response as phagocytes, antigen presenting cells and as effector cells of delayed-type hypersensitivity. Moreover, the activity of macrophages is associated with modulation of many biological processes during the whole life and depends on the actual macrophage phenotype induced under the influence of various microenvironmental stimuli.

* Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu ze środków NCN 2011/03/N/NZ6/00267 dla KN, stypendium doktoranckiego dla KN, a także ze środków na badania statutowe K/ZDS/001429 dla KB.

In pregnancy, placental macrophages induce the development of maternal tolerance to fetal antigens, while fetal macrophages are responsible for proper formation of tissues and organs.

Residual macrophages play a very important role in tissue homeostasis, apoptotic cell clearance to prevent autoimmunization and first defense in infections. The inflammatory response of macrophages may be modulated by pathogens. Their suppressive activity is observed in immunologically privileged organs such as testes.

In pathologies, macrophages are responsible for tissue damage in a case of nonspecific activation followed by overproduction of proinflammatory factors. Suppression of a specific immune response against tumors is mainly the effect of tumor associated macrophage (TAM) action. On the other hand, presentation of allergens or self-antigens by macrophages and their nonspecific activation by necrotic adipocytes leads to the induction of a chronic inflammatory response and impairment of immunity. Therefore, modulation of macrophage functions may be the key for improvement of therapy of cancer and allergic, autoimmune, metabolic, cardiovascular and Alzheimer's diseases.

The present review is focused on current knowledge about macrophage biological activity.

Key words: macrophages • M1 phenotype • M2 phenotype • TAMs • immunomodulation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1004080>

Word count: 7121

Tables: –

Figures: 3

References: 90

Adres autora: dr hab. n.med. Krzysztof Bryniarski, Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, 31-121 Kraków, ul. Czysa 18; e-mail: mmbrynia@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **Arg-1** – arginaza 1 (arginase-1); **CCL** – chemokina serii CC (CC chemokine); **CD** – kompleks różnicowania (cluster of differentiation); **CXCL** – chemokina serii CXC (CXC chemokine); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony stimulating factor); **IDO** – 2,3-dioksygenaza indoloaminy (indoleamine 2,3-dioxygenase); **IL** – interleukina (interleukin); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **mAb** – przeciwciało monoklonalne (monoclonal antibody); **M-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (macrophage colony stimulating factor); **MDSC** – komórki supresyjne pochodzenia mieloidalnego (myeloid-derived suppressor cells); **Mf** – makrofagi (macrophages); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MMP** – metaloproteinaza macierzy (matrix metalloproteinase); **MR** – receptor mannozowy (mannose receptor); **NK** – naturalny zabójca (natural killer); **PAMPs** – wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen associated molecular patterns); **PGE₂** – prostaglandyna E₂ (prostaglandin E₂); **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptors); **PRR** – receptor rozpoznający wzorce (pattern recognition receptor); **ROIs** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen intermediates); **TAMs** – makrofagi związane z nowotworami (tumor-associated macrophages); **STAT** – przekaźnik sygnałowy i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription); **Th** – T pomocniczy (limfocyt) (T helper (lymphocyte)); **TLR** – receptory Toll-podobne (Toll-like receptors); **VEGF** – naczyniowo-epitelialne czynniki wzrostu (vascular endothelial growth factors).

WSTĘP

Ponad 100 lat od odkrycia procesu fagocytozy przez Ilję Miecznikowa – laureata Nagrody Nobla, który zaznaczył jej istotną rolę w odporności organizmów żywych, współczesne wyniki obserwacji i badań naukowych nadal wskazują na niebagatelną rolę komórek fagocytujących w utrzymaniu homeostazy ustroju oraz w wielu fizjologicznych i patologicznych procesach zachodzących w organizmach

żywych, zwłaszcza u człowieka. Przyznanie Nagrody Nobla w 2011 roku Ralphowi Steinmanowi, odkrywcy komórek dendrytycznych oraz badaczom dróg aktywacji komórek odporności wrodzonej podkreśla znaczenie komórek, wcześniej identyfikowanych wyłącznie jako fagocyty, w odpowiedzi immunologicznej i wyznacza nowe kierunki badań nad tymi komórkami. Makrofagi (Mf) tkankowe wywodzą się z monocytów krwi obwodowej dojrzewających w szpiku kostnym i stanowią główną pulę komórek

fagocytujących w odporności wrodzonej. Ponadto populacja niezapalnych makrofagów rezydualnych może pochodzić z komórek linii zarodkowej. Funkcje makrofagów w odpowiedzi zapalnej oraz w wielu jednostkach chorobowych pozostają tematem różnorodnych badań, których wyniki ukazują w nowej perspektywie znaczenie tych komórek w utrzymaniu i zaburzeniach homeostazy ludzkiego organizmu. Niniejsza praca jest próbą zebrania aktualnej wiedzy dotyczącej roli makrofagów w modulacji wielu istotnych procesów życiowych (w tym immunologicznych, neuroendokrynnych czy metabolicznych).

POLARYZACJA FENOTYPU MAKROFAGÓW

Układ komórek monocyt/makrofag wywodzi się z komórek macierzystej hematopojezy różnicującej poprzez wiele stadiów pośrednich, w komórki prekursorowe linii mieloidealnej, wspólne dla makrofagów i komórek dendrytycznych. Monocyty powstałe pod wpływem czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (macrophage colony stimulating factor, M-CSF), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) i interleukiny (IL)-3 z komórek prekursorowych różnicują następnie w kierunku komórek dendrytycznych (w obecności GM-CSF i IL-4) lub makrofagów (w obecności M-CSF i GM-CSF). Osiadłe w tkankach organizmu komórki dendrytyczne są ostatecznie zróżnicowane i pełnią funkcję profesjonalnych komórek prezentujących antygen. Przeciwnie, makrofagi tkankowe wykazują różnorodną aktywność biologiczną, która zależy od ich lokalizacji oraz sygnałów odbieranych z otoczenia.

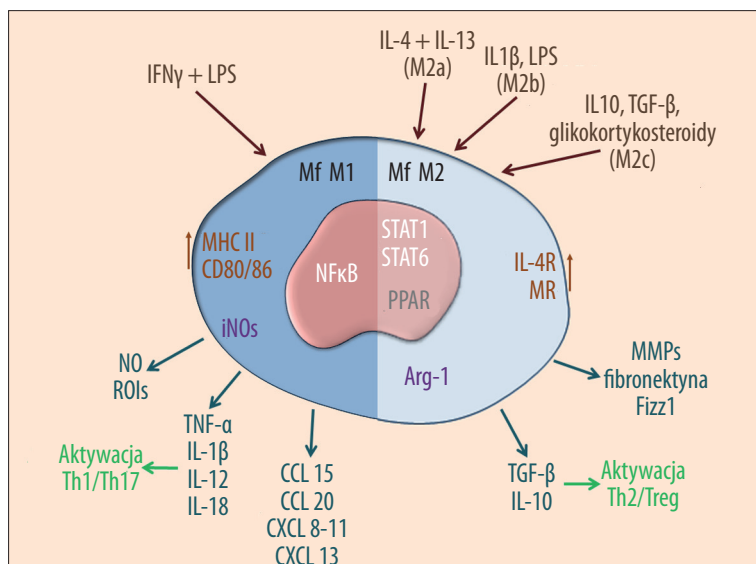
Makrofagi wykazują ekspresję różnorodnych receptorów i cząstek sygnalizacyjnych, dlatego droga ich aktywacji oraz jej skutki dla funkcji makrofagów ściśle zależą od aktualnych lokalnych warunków mikrośrodowiska. Ponadto makrofagi mają zdolność szybkiej adaptacji do zmiany otoczenia, która skutkuje przełączeniem ich funkcji. Duża plastyczność fenotypów makrofagów zazwyczaj nie pozwala na ich jednoznaczne ustalenie, a komórki pełniące rozmaite funkcje zwykle wykazują fenotypy pośrednie. Niemniej jednak o różnicę w bodźcach aktywujących oraz w ekspresji markerów powierzchniowych i/lub cytoplazmatycznych podzielono populacje makrofagów na aktywowane klasycznie (fenotyp M1) i alternatywnie (fenotyp M2).

Klasyczna aktywacja makrofagów zachodzi w odpowiedzi na interferon gamma (IFN- γ) oraz lipopolisacharyd (LPS) lub inne ligandy bakteryjne receptorów Toll-like (TLR) [54]. Przewaga Mf M1 obserwowana jest we wczesnym etapie odpowiedzi zapalnej zazwyczaj indukowanej infekcjami (bakteryjnymi, wirusowymi) i uszkodzeniem tkanek, w której uczestniczą czynniki wydzielnicze charakterystyczne dla Mf M1 – tlenek azotu (NO, wytwarzany przez indukowaną syntazę NO (iNOS) pod wpływem IFN- γ), ROIs, czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-12, IL-18, CC chemokine (CCL) 15, CCL20, CXC chemokine 8-11 (CXCL 8-11) i CXCL13 [16,54,65]. W komórkach o fenotypie M1 aktywacji ulegają prozapalne szlaki sygnalizacyjne zależne od czynnika jądrowego kappa B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) [24,48,71,78]. Makrofagi te charakteryzują się również wysoką ekspresją

MHC klasy II oraz molekuł kostymulujących prezentację antygeny CD80/86 [48,49,73,78], co funkcjonalnie czyni z nich komórki prezentujące antygen (APC), które aktywują odpowiedź Th1 i Th17 [12,69]. Wyróżnia je także duża zdolność do pobierania jonów żelaza, przez co ograniczają jego dostęp dla patogenów. Zaobserwowano jednak, iż długotrwałe pobieranie żelaza przez Mf M1 blokuje możliwość przełączenia ich fenotypu do M2 i wyciszenia reakcji zapalnej [60].

W procesach regeneracyjnych po zapaleniu, ale także w infekcjach pasożytniczych, tworzeniu ziarnin, włóknieniu tkanek, procesach miażdżycowych, nowotworowych oraz w udarach obserwowana jest przewaga alternatywnej aktywacji makrofagów (fenotyp M2) [54,55,60]. Mf M2 aktywują odpowiedź immunologiczną Th2-zależną oraz T-regulatorową [12] i jednocześnie aktywowane są pod wpływem cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th2, rzadziej przez bezpośredni kontakt komórkowy (cell-to-cell) z limfocytami T-regulatorowymi (Treg) [78]. O ile IL-4 i IL-13 aktywują fenotyp M2a [16,54], to do aktywacji Mf fenotypu M2b prowadzi obecność kompleksów immunologicznych oraz IL-1 β lub LPS (rzadziej innych ligandów TLR), a IL-10, transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) i glikokortykosteroidy indukują fenotyp M2c [16,24,54] (ryc. 1). Mf M2 wytwarzają znaczne ilości immunosupresyjnych cytokin IL-10 i TGF- β [54,55]. Ponadto charakteryzują się obecnością markerów różnicujących, którymi są arginaza 1 (Arg-1), receptor dla IL-4 (IL-4R), receptor mannozowy (MR, CD206), molekula obecna w strefie zapalenia (found in inflammatory zone 1, Fizz1), receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów gamma i delta (PPAR γ i δ), eozynofilowe białko z rodziny chitynaz (Ym1/2). Mf fenotypu M2 wytwarzają czynniki sprzyjające włóknieniu (fibronektyna, metaloproteiny macierzy (MMPs), IL-1 β , TGF- β) [16,54,55] oraz wykazują wysoką ekspresję markerów fagocytozy – MR (CD206), którego ekspresja jest niezależna od cytokin oraz CD163 zależnego od IL-10 [78]. Ekspresja Arg-1, głównego markera Mf M2, jest wynikiem aktywacji szlaku sygnalizacyjnego STAT6 [54,71], dzięki działaniu cytokin limfocytów Th2 [74], eozynofilów oraz agonistów receptorów mannozowych (MR), receptorów zmiataczy (scavenger receptor A, SR-A) i receptora lektynowego typu C (macrophage galactose type C lectin-1/2, Mgl-1/2) [16]. Poza tym w komórkach M2 aktywne są szlaki sygnalizacyjne STAT1 oraz zależne od PPAR γ i δ i czynnika p50 szlaku NF- κ B [49,71] (ryc. 1).

Fenotyp makrofagów związanych z nowotworami (tumor-associated macrophages, TAMs), hamujących odpowiedź przeciwnowotworową, jest niemal identyczny z fenotypem Mf M2 [49,55,81], natomiast w praktyce wyodrębniany jest jako osobny, gdyż jego indukcja nie zależy od IL-4 i IL-13, a czynniki prowadzące do jego aktywacji, czyli IL-10, TGF- β i prostaglandyna E₂ (PGE₂), są wytwarzane także przez komórki nowotworowe [16]. TAMs wykazują nadmierne wytwarzanie TGF- β , znaczne IL-10, a zazwyczaj słabo wydzielają NO i ROIs, ponadto nie wykazując zdolności do prezentacji antygenów nowotworowych, czym hamują lub blokują rozwój swojej odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom guza [12,24]. Charakteryzuje je ekspresja receptora dla glikokortykosteroidów (GR1), molekuł CD11b, F4/80, MR, SR-A, aktywność Arg-1,



Ryc. 1. Polaryzacja fenotypu makrofagów. Główne czynniki indukujące klasyczny (M1) lub alternatywnie aktywowany (M2) fenotyp makrofagów oraz ich charakterystyczne cząsteczki wydzielnicze i markery różnicowania

STAT1 i 3 oraz wytwarzanie TNF- α , IL-1 β , IL-6 [16], których funkcje zazwyczaj promują rozwój nowotworów opisano w jednym z kolejnych rozdziałów.

Komórkami prekursorowymi dla TAMs zdają się być komórki supresyjne pochodzenia mieloidalnego (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) [55]. Stanowią one heterogenną populację komórek szpikowych naciekających guzy nowotworowe, których dojrzewanie jest zahamowane pod wpływem warunków panujących w mikrośrodowisku guza [85]. Komórki te mają zdolność do regulacji odpowiedzi immunologicznej. Przez aktywność Arg-1 oraz wzmożone wytwarzanie NO i ROIs bezpośrednio hamują funkcję limfocytów T, natomiast pośrednio modulują ją poprzez wydzielanie TGF- β i PGE₂, aktywność cyklooksigenazy 2 (COX-2) oraz obniżenie dostępności cysteiny [13]. Wzrost ich liczby obserwowany jest w przebiegu chorób nowotworowych, autoimmunizacyjnych (w tym w chorobie Leśniowskiego-Crohna), w rozwoju tolerancji transplantologicznej na przeszczepiony narząd [55], a także w przewlekłych zakażeniach [13]. Rekrutowane są ze szpiku kostnego w obecności czynnika GM-CSF [69]. Ponadto różne konstelacje czynników mogą promować ich rekrutację przez aktywację szlaku zapalnego NF- κ B (np. LPS z IFN- γ) [13]. Aktywacja STAT3 w komórkach mielopoetycznych skutkuje zahamowaniem ich apoptozy i różnicowania z jednoczesnym wzmożeniem proliferacji, co przyczynia się do akumulacji komórek MDSC. Zahamowanie *in vitro* aktywności STAT3 w MDSC znosi ich właściwości supresyjne [13]. Komórki te charakteryzuje ekspresja CD11b, GR1, F4/80, CD80, IL-4R, Arg-1, iNOS, ROIs, IL-10, TGF- β i aktywność STAT3, przez co wykazują właściwości wszystkich fenotypów makrofagów [13,16,85]. Ponadto markerem charakterystycznym dla MDSC związanych z guzem nowotworowym jest cząsteczka CD33 [13]. Niedawno wykazano zdolność MDSC do modulacji funkcji komórek NK i mielopoetycznych oraz do indukcji limfocytów Treg [13].

Również monocyty, prekursorzy komórek makrofagowych, wykazują zróżnicowanie opisane w literaturze w oparciu o obecność receptora dla CCL2 (CX₃CR) i stopień ekspresji antygenu limfocytarnego 6C (LY6C). Monocytem CX₃CR-LY6C^{low} przypisywana jest funkcja patrolowania

naczyń krwionośnych i kooperacji z komórkami śródbłonna, bez możliwości opuszczenia światła naczynia. Natomiast monocyty o fenotypie CX₃CR+LY6C^{high} zasiedlają mięszę czerwoną śledziony i mają zdolność do szybkiej aktywacji i migracji w miejsce rozpoczynającej się reakcji zapalnej pod wpływem CCL2, jednego z najsilniejszych czynników chemotaktycznych komórek monocytarnych [55]. Wykazano, iż monocyty mobilizowane do miejsc toczących się procesów zapalnych przez czynnik M-CSF przekształcają się w populację Mf CD136⁺, które wykazują zdolność do indukcji konwersji limfocytów Th do T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatorowych wydzielających IL-10, IL-4 i IL-13, pod wpływem których dochodzi do alternatywnej aktywacji makrofagów rekrutowanych w miejscu zapalenia [69].

REZYDUALNE MAKROFAGI TKANKOWE

Ostatecznie zróżnicowane makrofagi rezydualne stanowią pulę tkankowo/narządowoswoistych komórek wyspecjalizowanych, do których należą osteoklasty, makrofagi płucne, histocyty i komórki Browicza-Kupffera. Osteoklasty są wielojądrzastymi komórkami wywodzącymi się z linii monocytarnej, które odpowiadają za resorpcję kości przez rozpuszczanie i trawienie struktury białkowo-hydroksypatytowej [14]. Dojrzewanie i różnicowanie osteoklastów promują M-CSF oraz ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego NF- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) [32]. Osteoklasty charakteryzują się ekspresją antygenów MHC i molekuł kostymulujących, pełniąc funkcję komórek prezentujących, a także wytwarzają IL-10, TGF- β , IL-6 oraz TNF- α [14]. Osteoklastogeneza jest bezpośrednio hamowana przez IL-10, IL-27 oraz pośrednio przez limfocyty B wytwarzające osteoprotegrynę i limfocyty T wydzielające IFN- γ [14,32]. W przewlekłych zapaleniach obserwowana jest wzmożona resorpcja kości, jako wynik aktywacji osteoklastów przez TNF- α , IL-1, IL-6, prostaglandyny oraz ligandy receptorów TLR, w tym LPS [32]. Aktywacja TLR osteoklastów przez struktury PAMPs bakterii tworzących biofilm na zębach prowadzi do indukcji odpowiedzi zapalnej i rozwoju paradontozy [14]. Nadmierna aktywność osteoklastów przyczynia się również do wystąpienia zapaleń stawów i osteoporozy,

natomiast upośledzenie ich funkcji skutkuje rozwojem osteopetrozy [14]. Osteoklasty, podobnie jak makrofagi, wykazują ekspresję receptora dla witaminy D₃ (VDR), której metabolizm podczas osteoklastogenezy wpływa na proces dojrzewania i aktywność tych komórek [15,41]. Ponadto osteoklasty charakteryzują się aktywnością 1 α -hydroksylazy konwertującej 25-hydroksycholekalcyferol do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, lokalnie wytwarzając aktywną biologicznie postać witaminy D₃ [15].

Makrofagi drugorzędowych narządów limfatycznych odpowiadają za oczyszczanie krwi z ciałek apoptotycznych i hamowanie odpowiedzi immunologicznej na autoantygeny (Mf strefy brzeżnej śledziony) oraz chłonki z wirusów i indukowanie odpowiedzi humoralnej przeciwko antygenom wirusowym (Mf węzłów chłonnych). W jelitach rezydują makrofagi wydzielające znaczącą ilość IL-10 odpowiadającą za tolerancję immunologiczną na antygeny pochodzące z pożywienia i fizjologicznej flory bakteryjnej [55]. W narządach uprzywilejowanych immunologicznie, takich jak mózg (mikroglej), oko i jądra, makrofagi rezydualne również współtworzą funkcjonalną („nieanatomiczną”) barierę krew–narząd.

Główną funkcją makrofagów rezydujących w tkankach jest utrzymywanie homeostazy tkankowej. Zazwyczaj stanowią także pierwszą linię obrony w stanach zagrożenia, wydzielając sygnały alarmowe i rekrutując inne komórki do odpowiedzi obronnej. Obecny na makrofagach rezydujących, charakterystyczny dla Mf M2, receptor CD163 ułatwiający fagocytozę i utrzymanie homeostazy tkankowej, odpowiada także za rozpoznanie i przyleganie makrofagów do bakterii [77]. Do prawidłowego przebiegu remodelingu tkankowego przyczynia się wydzielana przez nie pula czynników wzrostowych, do których należą m.in. naczyniowo-epitelialne czynniki wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF; rodzina czynników promujących angiogenezę i limfangiogenezę), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) i TGF- β (promujące aktywację fibroblastów) oraz pula MMPs wraz z tkankowym inhibitorem metaloproteinaz macierzy (TIMP) [55]. W patologicznych procesach włóknienia tkanek obserwowane jest nadmierne wytwarzanie czynników przez makrofagi rezydualne, przede wszystkim TGF- β 1 oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), bezpośrednio aktywujących fibroblasty rekrutowane przez IL-1 β , która jest silnym chemotraktantem dla tych komórek [16,55]. Skutkiem działania Fizz1 (znanego także jako resistin-like molecule alpha (RELM α) lub RENTL α) i Arg-1, uważanych za markery Mf M2, jest zahamowanie procesów włóknienia [55] i supresja zapalenia w modelu włóknienia indukowanego zażarciem *Schistosoma* [54]. Ponadto wykazano, że naciek komórek MDSC w obrębie tkanki płuc skutkuje jej remodelingiem prowadzącym do wzrostu częstotliwości występowania nowotworów tego narządu [13]. Makrofagi tkankowe, jako profesjonalne fagocyty, wykazują silną ekspresję receptorów rozpoznających wzorce (pattern recognition receptor, PRR), którymi odbierają sygnały alarmowe poprzez struktury PAMPs drobnoustrojów, substancje obce (krzem, azbest) bądź cząstki wysyłane przez komórki ginące w procesach innych niż apoptoza [55], co zazwyczaj skutkuje aktywacją reakcji zapalnej. Aktywacja P2X4 (ATP-zależnych kanałów Ca²⁺) stymuluje makrofagi rezydualne do uwalniania PGE₂ mediującej rozwój odczucia bólu

zapalnego [80]. Proces fagocytozy, który nie pociąga za sobą aktywacji komórek, obserwowany jest podczas pochłaniania detrytu komórkowego i ciałek apoptotycznych. Funkcja „sprzątania resztek” jest podstawowym zadaniem makrofagów rezydujących, dzięki czemu zachowywana jest równowaga komórkowa w tkance oraz hamowana jest możliwość indukcji odpowiedzi na autoantygeny pochodzące z ginących komórek [55]. Aktywacja PPAR δ w Mf wzmacnia wydzielanie składnika C1 dopełniacza (C1qb), białka S, czynnika Gas6 (interferon gamma activated sequence-6), trombospodiny 1 i Mfga8 (milk fat globule-epidermal growth factor-8), które opsonizują komórki apoptotyczne przez wiązanie z fosfatydyloseryną i oksydowanymi fosfolipidami, ułatwiając ich fagocytozę [23,53]. Wykazano także, iż podobne właściwości wiązania z błoną komórek apoptotycznych wykazuje adiponektyna [61]. Ponadto pochłonięte składniki komórek aktywują receptory PPAR oraz wątrobowe receptory X (LXR) odpowiedzialne za brak indukcji odpowiedzi makrofagów na pochłaniany materiał oraz wzmoczenie sekrecji cytokin przeciwzapalnych [53].

Makrofagi o fenotypie M2 zlokalizowane w białej oraz brązowej tkance tłuszczowej są komórkami wpływającymi na regulację temperatury i uczestniczą w procesach adaptacji metabolicznej obserwowanej podczas hipotermii. Obniżenie temperatury ciała u myszy skutkowało indukcją lipolizy i termogenezy bezdrżeniowej, zależnie od IL-4 i IL-13 oraz obecności alternatywnie aktywowanych makrofagów. Dodatkowo w odpowiedzi na zimno IL-4 aktywowała w Mf M2 syntezę i uwalnianie katecholamin (szczególnie noradrenaliny), które są odpowiedzialne za utrzymanie temperatury ciała w stresie hipotermicznym [58].

MAKROFAGI W PROCESACH ZAPALNYCH

Makrofagi zaangażowane w procesy zapalne pełnią funkcję fagocytarną, neutralizując antygeny korpuskularne oraz jako komórki prezentujące antygen (APC) inicjują rozwój adocytywnej odpowiedzi immunologicznej. Gdy są komórkami efektorowymi, wykazują właściwości cytotoksyczne, a w fazie wyciszenia reakcji zapalnej odpowiadają za regenerację tkanek.

W odpowiedzi na sygnały alarmowe dochodzi do klasycznej aktywacji makrofagów rezydujących oraz Mf migrujących do ogniska zapalnego. Stymulacja sygnalizacji PRR w procesie fagocytozy aktywuje w Mf typu M1 wydzielanie NO i ROIs o właściwościach bójczych i uszkadzających tkanki; TNF- α i IL-1 β , aktywujących szlak sygnalizacji zapalnej NF- κ B; a także IL-12 i IL-23, które indukują odpowiedź Th1 i Th17 na antygeny prezentowane przez Mf [55]. Rozwój fenotypu M1 promują m.in. mineralokortykoidy [10], a także aktywina A (activin A). Ten należący do rodziny TGF czynnik wzrostu i różnicowania, wydzielany przez Mf M1, auto- i parakrynnie moduluje wydzielanie chemokin i cytokin prozapalnych, wzmacniając klasyczną aktywację Mf. W następstwie jego działania dochodzi do hamowania wydzielania IL-10. Glikokortykosteroidy i kwas retinowy hamują wytwarzanie aktywiny A [71]. Aktywacja w makrofagach czynnika NF- κ B prowadzi do utrwalenia fenotypu M1 i wzmocnienia ekspresji genów dla cytokin prozapalnych. Głównym zaś czynnikiem hamującym aktywność Mf M1 jako komórek efektorowych zapalenia jest TGF- β wydzielany przez limfocyty Treg [65].

Modulujący wpływ na wytwarzanie TNF- α przez Mf M1 wykazuje nikotyna. Jako agonista nikotynowo-acetylocholinowego receptora $\alpha 7$ ($\alpha 7$ AChR) na makrofagach aktywuje szlak zależny od STAT3 i tristetrapolin (TTP), co prowadzi do destabilizacji transkryptów genu dla TNF, a w konsekwencji zmniejsza objawy zapalenia [42]. Aktywność czynnika STAT3 w makrofagach reguluje zdolność do indukcji odpowiedzi komórek limfocytarnych poprzez zahamowanie sekrecji IL-12 przy jednoczesnym wzmożeniu uwalniania IL-23 przez Mf [29]. IL-23 hamuje w limfocytach T i komórkach NK wytwarzanie IFN- γ zależne od IL-12, przez hamowanie fosforylacji czynnika STAT4 [72], wzmacnia proliferację limfocytów T pamięci, a także indukuje tworzenie NO, TNF- α i IL-1 β przez Mf [27].

Również peptydoglikany ścian komórkowych bakterii probiotycznych modulują właściwości makrofagów przez aktywację TLR2 i receptora NOD-podobnego typu 2 (NOD-like receptor-2, NLR2) [67]. *Lactobacillus casei* indukuje w makrofagach kępek Peyera i śledziony wytwarzanie IL-12, wspomagając aktywację odpowiedzi Th1 w nowotworach, infekcjach i alergiach [68], natomiast *L. johnsonii* i *L. plantarum* hamują w Mf wytwarzanie IL-12, aktywując wydzielanie IL-10 [67,68].

IL-10 i IL-13 stanowią dla Mf sygnał do przełączenia fenotypu z M1 do M2 i rozpoczęcia wygaszania zapalenia, przez hamowanie aktywności NF- κ B [78]. Hamowanie ekspresji genów dla cytokin prozapalnych obserwowane jest również jako rezultat działania glikokortykosteroidów (endogennych i egzogennych) przez makrofagowy receptor glikokortykosteroidowy (GR) [79]. Ponadto glikokortykosteroidy regulują ekspresję genów dla napięciowo zależnych kanałów K⁺, których blokada hamuje proliferację Mf i wydzielanie cytokin prozapalnych [82]. Zaobserwowano, iż makrofagi spontanicznie rekrutowane z krwi w rejon uszkodzenia rdzenia kręgowego, sprzyjają wyciszeniu zapalenia aktywowanego przez mikroglej oraz regeneracji włókien nerwowych, dzięki wydzielaniu IL-10 oraz czynników neurotropowych [66]. Udowodniono, iż populacja zapalnych komórek monocytarnych z wysoką ekspresją LY6C po rekrutacji w obręb tkanki nerwowej, natychmiast przełącza swój fenotyp na Mf M2, dzięki czemu hamuje lokalną odpowiedź limfocytów T i dalszą progresję zmian zapalnych [55].

Makrofagi infiltrujące przez barierę krew-mózg tkankę nerwową centralnego systemu nerwowego u chorych na Alzheimera wykazują upośledzoną zdolność do usuwania złogów amyloidu β i jego transportu do endosomów i lizosomów. Ponadto charakteryzują się obniżoną ekspresją genów dla TLR i 4- β -N-acetyloglukozaminotransferazy 3 (MGAT3) oraz hiperekspresją iNOS i COX-2. Zastosowanie naturalnych kurkuminoidów, przede wszystkim bisdemetoksykurkuminy, podnosiło efektywność pochłaniania amyloidu β przez makrofagi pochodzące z krwi oraz przywracało właściwą ekspresję MGAT3 i TLR. Natomiast rezydualne Mf w postaci mikrogleju wykazują cechy aktywacji prozapalnej i obniżoną ekspresję markerów fagocytarnych w przebiegu choroby Alzheimera [9,17].

U myszy niemal połowę leukocytów infiltrujących odrzucały allop przeszczep stanowią makrofagi zapalne, których obecność prowadzi m.in. do zwapnienia naczyń

krwionośnych w przeszczepionej tkance, a w obecności limfocytów T pełnią one funkcje komórek prezentujących i efektorowych odpowiedzi immunologicznej typu późnego przeciwko antygenom transplantowanego narządu [39].

W wygaszaniu zapalenia u myszy konieczna jest indukcja aktywności arginazy 1, charakterystycznej dla Mf M2. Enzym ten usuwa ze środowiska argininę, aminokwas niezbędny do prawidłowej proliferacji limfocytów T [12,54], co powoduje zahamowanie rozwoju odpowiedzi T-zależnej. Brak aktywności Arg-1, zaobserwowany u myszy z zapaleniem wątroby indukowanym jajami *Schistosoma mansoni* skutkował naciekiem Th2, hepatomegalią i zwłóknieniem tkanek bez zmniejszenia procesu zapalenia [54].

Supresyjny wpływ na odpowiedź komórkową wykazuje glikan LNFPIII (lakto-N-fukopentoza III), rozpuszczalny antygen jaj *S. mansoni*, który indukuje w makrofagach fenotyp M2 niezależnie od IL-4 i IL-13, prowadzący do polaryzacji odpowiedzi w kierunku Th2. W strukturze LNFPIII występuje trisacharyd LewisX o właściwościach immunosupresyjnych, wykrywany także w kobiecym mleku, moczu ciężarnych, w przebiegu nowotworów i infekcji wirusowych [1].

Zależnie od czynników działających na makrofagi, w procesie zapalnym mogą one pełnić funkcję modulującą, przez indukcję lub wyciszenie mechanizmów zapalnych. Rodzaj aktywacji tych komórek uzależnia ich dalszą aktywność jako komórek wykonawczych mediujących zapalenie.

MAKROFAGI W ZAKAŻENIACH

W przebiegu zakażeń zazwyczaj rozwija się reakcja zapalna, w której makrofagi pełnią funkcje prozapalne, ale ich aktywność podlega modulacji przez drobnoustroje. Patogeny, głównie wewnątrzkomórkowe, które indukują odpowiedź Th1 lub Th17, jednocześnie promują aktywację prozapalnych makrofagów fenotypu M1, przez co Mf skutecznie zwalczają infekcje przy znaczącym udziale NO wytwarzanego przez iNOS indukowaną w makrofagach przez IFN- γ wydzielany przez limfocyty T i NK [16]. Wykazano jednak, że zakażenie patogenami wewnątrzkomórkowymi może również prowadzić do hamowania syntezy NO, jak zaobserwowano w mysim modelu zakażenia prątkami BCG (Bacille Calmette-Guerrin), co skutkowało aktywacją Arg-1, enzymu antagonistycznego do iNOS i charakterystycznego dla fenotypu Mf M2 [16]. Fenotyp M2 jest indukowany w makrofagach przez patogeny, głównie pasożyty, które aktywują odpowiedź Th2-zależną [16]. Monocyty rekrutowane są w miejsce inwazji pasożytniczej przez chemokinę CCL2, której miejscowe wytwarzanie stymuluje płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) wydzielany przez trombocyty związane z błoną komórkową pasożyta z udziałem dopełniacza [55]. Aktywowane w procesie zapalnym z komórek T CD8⁺ pamięci limfocyty efektorowe przez wydzielanie CCL3 rekrutują w miejsce zakażenia makrofagi wytwarzające TNF- α , co sprzyja rekrutacji i aktywacji procesów bójczych przez neutrofile [65]. W zakażeniu prątkami gruźlicy wzrost tworzenia TNF- α wpływa na liczbę zakażonych makrofagów poprzez wzmożenie ich aktywności fagocytarnej, podczas gdy IL-10 aktywuje fenotyp M2 w makrofagach węzłów chłonnych i płuc, co sprzyja postępowi choroby [50]. Natomiast wytwarzanie IFN- γ przez aktywowane

limfocyty T w przebiegu infekcji wirusem grypy podnosi efektywność fagocytozy bakterii przez makrofagi płucne [65]. Wysoki odsetek makrofagów względem limfocytów T w odpowiedzi przeciwwirusowej hamował u myszy odpowiedź na superantigen retrowirusowy poprzez stymulację przez IFN- γ makrofagowych enzymów iNOS i 2,3-dioksygenazy indoloaminy (IDO). Podobną funkcję leukocytów obserwowano w guzach nowotworowych, gdzie podjęto próby aktywacji immunoregulacji na korzyść limfocytów cytotoksycznych przez podawanie IL-6 [73].

Długotrwała stymulacja makrofagów przez PPR prowadzi do rozwoju tolerancji na struktury aktywujące, co zaobserwowano w przewlekłych zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi (np. *Porphyromonas gingivalis*). Niska bakteriemia z progowym stężeniem LPS hamowała w Mf wytwarzanie cytokin prozapalnych, głównie TNF- α , a wzmacniała ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM, co w efekcie sprzyjało rekrutacji monocytów i makrofagów do blaszek miażdżycowych [86]. Za rozwój tolerancji odpowiedzialny może być receptor PPAR γ , którego agoniści hamują wytwarzanie TNF- α , IL-1 β i IL-6 oraz aktywność iNOS i COX-2 w ludzkich aktywowanych monocytach/makrofagach, jak również u myszy w sepsie, wstrząsie endotoksycznym czy zapaleniu otrzewnej [89]. Ponadto reakcję zapalną w przebiegu sepsy u myszy modulowano przez podanie aktywowanych *in vitro* LPS/TNF- α szpikowych komórek pnia (bone marrow stem cells, BMSCs), które wydzielając PGE₂ aktywują makrofagi poprzez receptory prostaglandynowe EP2 i 4 do wytwarzania IL-10, co hamowało migrację neutrofilów do tkanek i wzmacniało ich aktywność bakterioobójczą w świetle naczyń krwionośnych [57]. PGE₂ blokuje aktywność fagocytarną makrofagów płucnych, obniżając ich zdolność do zabijania patogenów, w tym wewnątrzkomórkowych [36]. W zwierzęcym modelu ciężkiej sepsy zaobserwowano także akumulację MDSC w śledzionie, jako wynik działania białka ostrej fazy – surowiczego amyloidu A (serum amyloid A, SAA) i CXCL1 wytwarzanych przez hepatocyty pod wpływem IL-6 aktywującej czynnik STAT3 [13].

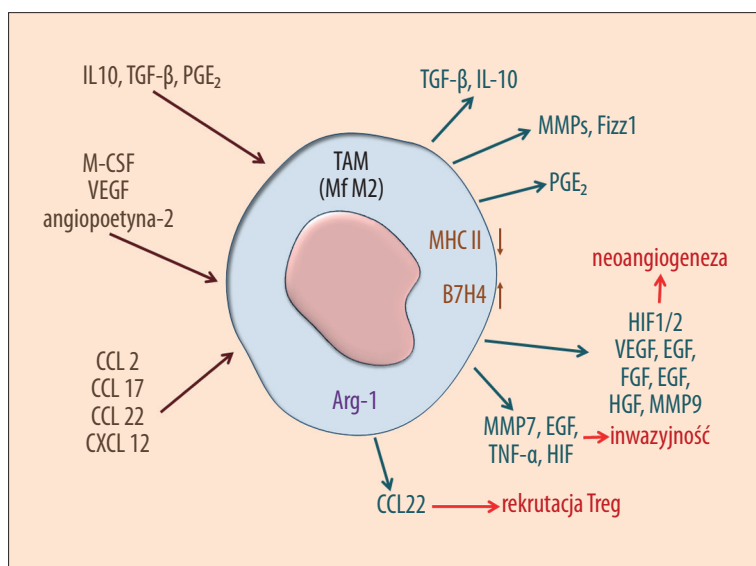
Makrofagi, oprócz limfocytów Th1, stanowią komórki efektorowe nadwrażliwości typu późnego w obronie przed patogenami, w tym oportunistycznymi. Obserwowana w przebiegu leishmaniozy supresja odpowiedzi makrofagów jest wynikiem interakcji cząstek zawartych w egzosomach, a wytwarzanych przez *Leishmania* spp., interferujących w szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, w wyniku których zainfekowany makrofag wytwarza IL-10, zamiast cytokin prozapalnych. Egzozomy *Cryptococcus neoformans* aktywują wzrost wytwarzania cytokin przeciwzapalnych w makrofagach, jak również NO, który jest toksyczny dla komórek grzyba, a egzozomy zawierające miRNA (microRNA) pochodzenia wirusowego wydzielane przez limfocyty B zakażone wirusem Epsteina-Barr hamują cytotoxicność monocytów/makrofagów [75]. Niedawno opisano rolę ubikwitynacji w unikaniu odpowiedzi immunologicznej przez patogeny. Podczas infekcji *Francisella tularensis* indukowany jest czynnik aktywujący ubikwitynozę zależną degradację cząsteczek MHC klasy II w makrofagach. Natomiast wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV) aktywuje w zakażonych makrofagach degradację poprzez ubikwitynację czynnika blokującego syntezę kwasów nukleinowych wirusa [34].

MAKROFAGI W ALERGIACH

Makrofagi pełnią funkcje efektorowe w klasycznej reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ponadto u nadwrażliwych osobników aktywacja TLR4 w makrofagach skutkuje indukcją alergicznej odpowiedzi Th2 z nadmiernym tworzeniem IgE [33]. Natomiast peptydoglikan *L. casei* w przebiegu alergii Th2-zależnych promuje, przez aktywację TLR2, polaryzację Th1 z wyraźnym obniżeniem tworzenia IgE [68]. Makrofagi płucne usuwają alergeny, chroniąc organizm przed rozwojem reakcji alergicznej [55]. Jednak obserwowane w przebiegu astmy u dzieci zaburzenie równowagi między utlenioną a zredukowaną postacią glutationu (GSSG/GSH) w makrofagach płucnych prowadzi do stresu oksydacyjnego, zmniejszenia efektywności fagocytarnej przy aktywacji wytwarzania cytokin prozapalnych i do przyspieszonej apoptozy makrofagów [18]. AvCystatyna (AvCystatin), związek uwalniany przez robaki pasożytnicze w jelitach, redukuje objawy nadwrażliwości w astmie i w alergicznym zapaleniu jelit przez promowanie Mf M2 i tworzenia IL-10 [40]. W alergiach i zakażeniach pasożytniczych obserwowany jest także wzrost ekspresji Fizz1 (RENTL α) w Mf M2, jako efekt aktywacji STAT6 przez IL-4 i IL-13. W tych procesach Fizz1 może być odpowiedzialny za włóknienie tkanek, jako czynnik promujący podziały i przeżycie miofibroblastów [55]. IL-23 indukuje odpowiedź limfocytów Th17, mediowaną przez IL-17, co prowadzi w konsekwencji do aktywacji prozapalnej makrofagów [74]. Należy zauważyć, iż w przebiegu odpowiedzi alergicznej Mf M2 mogą wykazywać właściwości przeciwzapalne lub prozapalne, np. chitynaza makrofagowa rozkłada chitynę, silny alergen dróg oddechowych, ale w infekcjach rhinowirusem makrofagi wytwarzają CCL11 (eotaksynę), która wywołuje silny naciek eozynofilowy i nasilenie objawów chorobowych [55]. Zniesienie objawów klinicznych i rozwój tolerancji immunologicznej w nadwrażliwości typu późnego obserwowane jest natomiast po związaniu rozpuszczalnego składnika 3b dopełniacza (iC3b) z receptorem CR3 (CD11b, receptor dla 3 składnika dopełniacza) na powierzchni makrofagów. Tak pobudzone Mf wydzielają IL-10 i TGF- β , które hamują odpowiedź limfocytów efektorowych reakcji nadwrażliwości [55].

MAKROFAGI W AUTOIMMUNIZACJI

Indukcja procesów autoimmunizacyjnych może być wynikiem m.in. infekcji wirusowych. W mysim autoimmunizacyjnym zapaleniu centralnego systemu nerwowego indukowanym Herpes simplex Virus-1 obserwowano zahamowanie rozwoju autoreaktywnych limfocytów T CD4⁺ pod wpływem IL-12p70 wytwarzanych przez makrofagi, co skutkowało obniżeniem liczby zainfekowanych astrocytów i zahamowaniem zapalenia [52]. Makrofagi mogą się również przyczyniać do rozwoju autoimmunizacji poprzez prezentację autoantygenów oraz aktywację funkcji efektorowych. Jednakże pochłanianie komórek apoptotycznych przez makrofagi rezydualne pozwala uniknąć prezentacji autoantygenów oraz silnie hamuje odpowiedź na ich składniki [53,55]. Dożylnie podanie mielinowej glikoproteiny oligodendrocytów (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) moduluje klasyczną aktywację makrofagów i prezentację antygeny w eksperymentalnym autoimmunizacyjnym zapaleniu mózgu (experimental autoimmune encephalomyelitis,



Ryc. 2. Makrofagi związane z nowotworami (TAMs). Wpływ czynników aktywujących fenotyp Mf M2 w procesie nowotworowym oraz charakterystyczne markery i cząsteczki wydzielnicze TAMs z określeniem ich głównych funkcji w promowaniu procesu nowotworzenia i rozwoju tolerancji immunologicznej na nowotwór

EAE), a podanie dożylnie myszom komórek apoptotycznych wykazujących ekspresję MOG bezpośrednio hamuje odpowiedź MOG-swoistych limfocytów T i zapobiega rozwojowi EAE. Ciałka apoptotyczne z MOG gromadzą się głównie w strefie brzeżnej śledziony i udział makrofagów tam zlokalizowanych jest niezbędny do indukcji tolerancji immunologicznej na MOG. Przy delecji Mf w śledzionie dochodziło do prezentacji MOG przez CD8 α -CD116⁺ komórki dendrytyczne i indukcji odpowiedzi limfocytów T [43,51]. Ponadto deplecja makrofagów strefy brzeżnej śledziony u myszy prowadzi w krótkim czasie do rozwoju zespołu toczeniopodobnego [55]. Infiltracja Mf M1 przyczynia się do uszkodzeń aksonów w stwardnieniu rozsianym i jego myślim modelu EAE, podczas gdy naciek Mf M2 z ekspresją TGF- β i IL-10 promuje apoptozę limfocytów autoreaktywnych [55]. Wydzielana przez Mf IL-23 przyczynia się do indukcji EAE poprzez aktywację odpowiedzi Th17 [52], jest czynnikiem podtrzymującym przewlekłe zapalenie w autoimmunizacyjnych schorzeniach nerwów i stawów [27], a jej masowe wytwarzanie u chorych na celiakię indukowane jest w Mf przez gładyne [74].

Za utrzymanie przewlekłego zapalenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna, w reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwardnieniu rozsianym i w autoimmunizacyjnych schorzeniach wątroby odpowiedzialne są cytokiny Mf M1 TNF- α , IL-18, IL-12 i IL-23. Nadmierne wytwarzanie IL-23 i TNF- α przez CD14⁺ Mf jest udowodnionym czynnikiem etiologicznym zmian zapalnych w chorobie Crohna [55]. Jednocześnie pobudzenie TLR i receptora dla TNF aktywuje w makrofagach kinazę serynowo-treoninową TPL-2, która odpowiada za wzrost wytwarzania TNF- α , a zastosowanie antagonistów TPL-2 łagodziło przebieg zapalenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów [21]. Z krwi pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 izolowane są aktywowane CD16⁺ monocyty spontanicznie wydzielające IL-1 β i IL-6 oraz silnie aktywujące odpowiedź limfocytów autoreaktywnych Th1 i Th17 z wytwarzaniem IL-17 i IFN- γ odpowiedzialnych za uszkodzenie trzustki [3,69].

Liczba makrofagów CD68⁺ jest uznanym i miarodajnym biomarkerem ciężkości przebiegu i odpowiedzi na leczenie

w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Odporność makrofagów na hipoksję oraz mechanizmy chroniące przed apoptozą w warunkach wzrostu komórkowości (aktywność deacetylazy histonów) sprzyjają proliferacji makrofagów w stawach objętych zapaleniem. Mf synowialne promują zapalenie przez wytwarzanie TNF- α i IL-1 β , stymulację angiogenezy i proliferacji fibroblastów, wydzielanie proteaz oraz rekrutację pozostałych leukocytów, w tym limfocytów T wytwarzających IFN- γ , który wzmacnia objawy kliniczne. Zahamowanie objawów zapalenia obserwowano w wyniku działania IL-10, lipoksyny (lipoxin) A4 i aneksyny (annexin) A1 stymulujących fagocytozę komórek apoptotycznych przez Mf [37]. TNF wytwarzany przez Mf M1 promuje wydzielanie cytokin prozapalnych przez komórki synowialne, prowadząc do rozwoju chronicznego zapalenia wielostawowego, jednakże tworzenie ROIs przez Mf chroniło przed zapaleniem stawów, poprzez hamowanie proliferacji limfocytów T [55]. Warto również zauważyć, iż kobiety częściej rozwijają humoralną odpowiedź autoagresywną, ponieważ estrogeny promują odpowiedź Th2-zależną i fenotyp Mf M2, natomiast u mężczyzn dominują schorzenia autoimmunizacyjne z odpowiedzią komórkową Th1 i Th17 [16].

MAKROFAGI W PRZEBIEGU NOWOTWORÓW

W przebiegu nowotworzenia komórki TAMs mogą stanowić do 50% masy guza, a ich wysoki odsetek zazwyczaj koreluje ze złym rokowaniem [81]. W zależności od panujących warunków w mikrośrodowisku guza rozwijają się odpowiedni fenotyp TAMs [49]. W pierwszej odpowiedzi na antygeny nowotworowe udział biorą Mf M1, które zazwyczaj szybko przełączają fenotyp na M2 pod wpływem czynników uwalnianych przez komórki guza oraz w warunkach hipoksji [16,85]. Dlatego z jednej strony makrofagi (o fenotypie M1) mogą promować reakcję zapalną przeciwnowotworową mediowaną przez TNF- α , prowadząc do rozwoju hipoksji i nekrozy, a z drugiej Mf M2 poprzez syntezę czynników wzrostu i angiogenezy oraz TGF- β przyczyniają się do ucieczki nowotworu spod kontroli immunologicznej (ryc. 2).

W guzach jelit oraz w czerniaku wykazano, iż populacja CD14⁺ monocytów jest odpowiedzialna za supresję

odpowiedzi immunologicznej przeciwko nowotworowi [13]. Za rekrutację monocytów i naciek makrofagów w guzie odpowiedzialne są CSF-1 (M-CSF), VEGF, PDGF, składnik C5a dopełniacza, CCL2-4, CCL5 (RANTES), CCL8, CXCL12 oraz alarminy, takie jak HMGB-1 (high mobility group B1), SAA i fibronektyna [12,49]. Natomiast TAMs o fenotypie zbliżonym do M2 rekrutują chemokiny CCL2, CCL17, CCL22, CXCL-12; czynniki makrofagowe i wazoaktywne M-CSF, VEGF, angiopoetyna 2; cytokiny IL-10, TGF- β , PGE $_2$, a także komponenty macierzy zewnątrzkomórkowej [48,49,70]. Trombospondyna 1 rekrutuje Mf M1 [12]. Za supresję odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenom nowotworowym odpowiedzialne są TAMs z zahamowaną ekspresją MHC klasy II i IL-12, a z silną ekspresją TGF- β , VEGF, PGE $_2$, IL-10, Arg-1, Fizz1, Ym1, semaphorin 4D (Sema4D), Gas6 [48,49]. Na ludzkich makrofagach wykazano ekspresję B7H4, inhibitorowej cząsteczki kostymulującej, która dodatkowo upośledza prezentację antygenów nowotworowych [12]. Za promocję neoangiogenezy odpowiedzialna jest rodzina czynników VEGF (przy czym typu C i D promują także limfangiogenezę), fosforylaza tymidyny, urokinaza aktywatora plazminogenu, MMPs, SemaD4, Gas6, IL-6 i TNF- α [12,49,85]. Wykazano także, iż zablokowanie ekspresji genu dla M-CSF z użyciem regulacyjnego siRNA (small interfering RNA) hamowało angiogenezę w obrębie modelowego nowotworu [12]. W odpowiedzi na hipoksję w guzie makrofagi wytwarzają wiele czynników sprzyjających przeżyciu komórek, w tym FGF2, PDGF, czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), czynnik wzrostu naskórka (EGF), VEGF, MMP9 oraz czynniki indukowane hipoksją (hypoxia-inducible factors-1/2, HIF1/2) [48,85]. Czynniki sprzyjającymi inwazyjności i przerzutowaniu komórek nowotworowych są MMP7 (aktywująca RANKL), EGF (mobilizujący do wędrówki) oraz TNF- α , HIF, induktor pozakomórkowych MMPs (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), Sema4D, katepsyna [12] i wiele innych proteaz uwalnianych np. przez mikroglej w przebiegu glejaków [20] czy retinoblastomy [62]. TAMs wydzielając CCL22 preferencyjnie rekrutują do guza limfocyty T-regulatorowe, które potęgują tolerancję immunologiczną na nowotwór [12]. Populacja limfocytów B1 promuje polaryzację M2 przez wydzielanie IL-10, ale ich produkt – IgM przez aktywację Fc μ R (receptor dla fragmentu Fc IgM) osłabia ekspresję markerów M2 (Fizz1 i Mgl2) [70]. Natomiast antygeny nowotworowe związane w kompleksach immunologicznych indukują fenotyp M2 makrofagów [12]. Niedawno opisana populacja Mf FoxP3 $^{+}$ wzmacnia supresję odpowiedzi immunologicznej [55], natomiast obecność w guzie MDSC wzmacnia cytotoksyczność względem komórek guza (wydzielanie NO, ROIs, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-23), jednocześnie hamując proliferację limfocytów T (wydzielanie ROIs) [85]. Supresja funkcji limfocytów T pod działaniem MDSC sprzyja rozwojowi tolerancji i prowadzi do progresji choroby nowotworowej [13]. Komórki MDSC charakteryzują się dużą aktywnością COX-2 i wytwarzają znaczne ilości PGE $_2$, która przyczynia się do akumulacji MDSC w guzie [36].

Głównym celem wielu terapii przeciwnowotworowych jest reedukacja TAMs skutkująca rozwojem fenotypu M1 przez modulację aktywacji prozapalnej NF- κ B [24,25,48,49,55], którego mutacje lub dimeryzacje cząstek składowych (np. homodimery p50), często obserwowane są w TAMs

[48,49]. Bakterie flory jelit aktywują przez TLR szlak NF- κ B w Mf, co skutkuje zahamowaniem rozwoju guza jelit mediowanym przez IL-6 i PGE $_2$ [24]. Jednak aktywacja NF- κ B w Mf, np. przez komórki epitelialne, wraz z wytwarzaniem TNF- α i IL-6 może prowadzić do aktywacji NF- κ B/STAT3 w komórkach nowotworowych, przyczyniając się do progresji choroby [25]. Ponadto aktywacja STAT3 w Mf przez sygnały naśladujące uszkodzenie tkanek wydzielane przez komórki guza, aktywuje wytwarzanie czynników wzrostu i promuje rozwój nowotworu [63]. IL-12 ma zdolność do reedukacji TAMs [76] oraz rekrutacji komórek NK wykazujących efekt cytotoksyczny [25], przez co może doprowadzić do ogólnoustrojowego nadmiernego wytwarzania IFN- γ [27]. Dlatego terapia IL-12 powinna być stosowana wraz z IL-23, która także aktywuje komórki cytotoksyczne, hamując jednocześnie IL-12-zależne wytwarzanie interferonu [25,27,72]. Wykazano, iż białko szoku cieplnego (heat-shock protein-72, HSP-72) związane z błoną egzosomów wydzielanych przez komórki nowotworowe wzmacnia aktywność czynnika STAT3 w MDSC, indukującego ich właściwości supresyjne [13].

Agoniści receptorów TLR (m.in. 7 i 8) wzmagają ekspresję Fc γ R na TAMs, co przyczynia się do wzrostu skuteczności terapii przeciwnowotworowej z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych [8]. Terapia z zastosowaniem cyklofosfamidu oraz mAb α CD40 z CpG (ligand TLR) repolaryzuje TAMs do fenotypu M1 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe niezależne od rekrutacji limfocytów T [35]. Terapia mAb α CD40 z CpG poprzedzona terapią VCD (winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) repolaryzuje mysie makrofagi do fenotypu M1 ze znaczącym wytwarzaniem IL-12 i NO [7]. Terapia IL-2/mAb α CD40 także prowadzi do indukcji iNOS oraz zahamowania syntezy MMPs i wzrostu uwalniania TIMP (inhibitora MMPs) [83]. BCG stosowana terapeutycznie w nowotworach pęcherza moczowego wzmacnia ekspresję molekuł LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) lub FasL/TRAIL (Fas ligand/tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand) na powierzchni Mf oraz indukuje cytotoksyczność makrofagów względem komórek guza. Może być jednak hamowana przez IL-10, która jest wytwarzana przez populację regulatorowych Mf także indukowanych podaniem BCG, co w efekcie obniża skuteczność leczenia [46,47]. Neutralizacja działania IL-10 przyczynia się do wzrostu efektywności terapii z użyciem BCG [46]. Stosowane w terapii nowotworów bisfosfoniany poprzez upośledzenie mielopoezy, pośrednio przyczyniają się do obniżenia liczby TAMs w guzie [81].

MAKROFAGI W SCHORZENIACH METABOLICZNYCH

W tkance tłuszczowej nieotyłych myszy opisano makrofagi o fenotypie M2 [90], których obecność promowana jest przez eozynofile wytwarzające IL-4 [55], natomiast u myszy otyłych dominowały Mf M1 [90]. Limfocyty T CD8 $^{+}$ efektorowe wydzielając CCL5, MCP-1 i -3 (monocyte chemoattractant protein) [65] oraz makrofagi otaczające nekrotyczne adipocyty i wydzielające IL-6, rekrutują makrofagi zapalne do tkanki tłuszczowej [10,90]. Mf M1 uwalniają IL-1 β i TNF- α , które aktywują w preadipocytach wydzielanie MMP-1 i -3, co skutkuje wyrzutem TNF- α przez Mf oraz syntezą IL-6, IL-8, CCL5 i MCP-1 wzmagających chemotaksję makrofagów [22]. Mf M2

obecne w tkance tłuszczowej wykazują natomiast wzmożoną transkrypcję genu antagonisty receptora dla IL-1 [61].

Zespół metaboliczny charakteryzuje się dużymi stężeniami TNF- α , IL-6, IL-1 β , leptyny i rezystyny, a obniżeniem adiponektyny, co pogłębia stan zapalny, ponieważ adiponektyna hamuje właściwości prozapalne Mf, zaś leptyna wzmacnia wytwarzanie cytokin prozapalnych i fagocytosę, modulując szlak STAT3 [11,90]. Adiponektyna natomiast indukuje syntezę IL-10, a obniża poziom ekspresji SR-A i aktywności receptorów TLR w makrofagach [61]. Głównym źródłem rezystyny u ludzi są makrofagi, w których zwrótnie aktywuje wytwarzanie TNF- α oraz IL-6 [61]. IL-4 wzmacnia ekspresję na makrofagach PPAR γ , który następnie aktywuje Arg-1, a także PPAR δ aktywujący szlak STAT6 [10]. Brak PPAR u myszy knock out usposabia je do rozwoju otyłości znacznego stopnia z insulinopornością i zapaleniem w obrębie tkanki tłuszczowej. Agoniści PPAR γ np. tiazolidynodion, poprawiają insulinowrażliwość i hamują zapalenie [90], telmisartan dodatkowo wzmacnia ekspresję fenotypu M2 (markerów CD163, CD209, Mgl2) i hamuje wytwarzanie TNF- α [19]. Podobne działanie do PPAR wykazuje KLF4 (Krüppel-like factor 4) aktywowany w makrofagach przez IL-4 pochodzenia eozynofilowego [10]. Agoniści receptora β 3-adrenergicznego wzmacniają natomiast rekrutację makrofagów do tkanki tłuszczowej przez aktywację lipolizy zmagazynowanych w niej triglicerydów [10].

Otyłość sprzyja również rozwojowi zakażeń, gdyż wywołuje paraliż immunologiczny, poprzez długotrwałą stymulację PRR [86]. Wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych wywołuje przewlekłą aktywację TLR2 prowadzącą do rozwoju chronicznego zapalenia z upośledzeniem odpowiedzi przeciwzakaźnej [88]. Ponadto CD36 (scavenger receptor dla kwasów tłuszczowych) promuje zależną od utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości (oxLDL) insulinoporność oraz przyczynia się do rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby [38,55]. Akumulacja cholesterolu w Mf prowadzi do aktywacji wątrobowych LXR, co wzmacnia pobieranie lipidów przez makrofagi [23]. W odpowiedzi na oxLDL zwykle dochodzi do wybuchu tlenowego Mf i rozwoju stresu oksydacyjnego [2]. Opisano jednak populację makrofagów regulacyjnych, która charakteryzuje się wzmożoną aktywnością katalazy, peroksydazy glutationowej i glutationu w odpowiedzi na oxLDL [30]. Trening aerobowy u otyłych wywołuje także efekty immunomodulujące poprzez wzrost ekspresji TLR na makrofagach i stężenia adiponektyny, a obniżenie oxLDL [59].

Jako marker ludzkiej insulinoporności uznaje się ATMs (adipose tissue macrophages) o prozapalnym fenotypie z ekspresją CD11c, mające zdolność do indukcji adoptywnej odpowiedzi immunologicznej w tkance tłuszczowej [84]. Mf M1 gromadzą się wokół nekrotycznych adipocytów, co w obrazie histologicznym porównywane jest do tworzenia korony wokół ginących komórek tłuszczowych. Adipocyty te uwalniają nasycone kwasy tłuszczowe pochłaniane przez makrofagi, które tworzą komórki piankowate, podobnie jak w przebiegu miażdżycy [10].

Makrofagi krezkowych węzłów chłonnych wykazują ekspresję białka podobnego do angiopoetyny (angiopoetin-like protein 4, ANGPTL4), aktywowaną przez kwasy tłuszczowe

zawarte w chylomikronach. Część ANGPTL4 jest inhibitorem lipazy lipoproteinowej (także makrofagowej), w związku z czym jej aktywność jednocześnie hamuje tworzenie wolnych kwasów tłuszczowych oraz ich pobór przez makrofagi, co blokuje możliwość indukcji odpowiedzi zapalnej [45]. Właściwości supresyjne wykazują również wielonienasycone kwasy omega-3 (ω -3-PUFA) oraz wytwarzane pod ich wpływem resolwiny E1 i D2, które reedukują makrofagi tkanki tłuszczowej do fenotypu M2 poprzez blokadę szlaku NF- κ B i zmniejszają naciek komórek immunologicznych w obrębie tkanki tłuszczowej. Resolwiny wykazują także właściwości przeciwzapalne w zapaleniach jelit i otrzewnej, w sepsie, ischemii pozawałowej oraz w odpowiedzi alergicznej w płucach. Podane myszom wraz z glikokortykosteroidami indukowały populację makrofagów o niskiej ekspresji CD11b odpowiedzialną za zniesienie zapalenia, pochłanianie komórek apoptotycznych bez prezentacji antygenów i wykazującą słabą zdolność do aktywacji przez ligandy TLR [11].

Wątrobowe komórki Browicza-Kupffera oczyszczają krew z toksyn i patogenów, ale pod wpływem sygnałów zapalnych z tkanki tłuszczowej, aktywują proces zapalny w wątrobie z wytwarzaniem NO, ROIs, cytokin prozapalnych, proteaz, prowadząc do zwłóknienia tkanki oraz prezentacji antygenów limfocytom T. Wytwarzany przez komórki Browicza-Kupffera TNF- α wraz z IL-6, napływającymi z tkanki tłuszczowej lipidami oraz wzrastającą insulinopornością są przyczyną niealkoholowego stłuszczenia wątroby, a aktywacja TLR przez kwasy tłuszczowe prowadzi do aktywacji zapalenia, włóknienia i w konsekwencji marskości narządu. Ich selektywna delecja w zapaleniu wątroby hamuje dalszą progresję tego procesu [11].

Regulacyjny charakter populacji M1 i M2 makrofagów znajduje zatem wyrażne odwzorowanie w schorzeniach metabolicznych.

MAKROFAGI W SCHORZENIACH SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Rola makrofagów, tworzących komórki piankowate, w patogenezie miażdżycy znana jest od dawna. W rozwoju miażdżycy niezbędny jest etap prezentacji antygeny przez makrofagi w obrębie ściany naczynia. Najczęściej prezentowane determinanty antygenowe pochodzą z pochłanianych przez makrofagi oxLDL, choć mogą to być również antygeny bakteryjne *Chlamydia* spp. lub białka własne organizmu, takie jak białko szoku cieplnego HSP-60 czy β 2-glikoproteina, które aktywują TLR na zasadzie mimikry molekularnej, w związku z czym w etiopatogenezie miażdżycy coraz częściej zauważana jest komponenta autoimmunizacyjna [26]. Makrofagi prezentujące determinanty oxLDL przekształcają się następnie w komórki piankowate osiadające w ścianie naczynia, gdzie uwalniają czynniki chemotaktyczne dla miofibroblastów, co w konsekwencji prowadzi do zwłóknienia. Aktywowana przez Mf odpowiedź komórkowa Th1 powoduje wzrost wydzielania IFN- γ , TNF- α i IL-1, IL-12 i IL-18 promujących rozwój miażdżycy, natomiast aktywacja odpowiedzi Th2 przez Mf M2 prowadzi do wydzielania IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13, które hamują rozwój zmian arteriosklerotycznych [26]. Pochłonięty przez makrofagi oxLDL aktywuje przez PPAR γ uwalnianie VEGF, co w konsekwencji wzmacnia migrację makrofagów w obręb powstającej blaszki miażdżycowej i remodeling ściany

naczynia [31]. Wykazano, iż adiponektyna blokuje formowanie pochodzących z makrofagów komórek piankowatych [61], podobnie jak ANGPTL4 [45].

Makrofagi o fenotypie M1 jako źródło TNF- α i BMP2 (bone morphogenetic protein-2) promują kalcyfikację naczyń krwionośnych w przebiegu wielu schorzeń charakteryzujących się zwiększonym stężeniem jonów wapnia w surowicy. Temu zjawisku przeciwdziałają Mf fenotypu M2, które wytwarzają osteopontynę, białkowy inhibitor kalcyfikacji naczyń. Osteopontyna ponadto ułatwia usuwanie złogów hydroksyapatytu przez makrofagi. Aktywatory makrofagowego receptora dla witaminy D (VDRA) inicjują przełączenie fenotypu z M1 na M2 ze wzmoczoną syntezą osteopontyny [44].

Reperfuzja mięśnia sercowego w ischemii pozawałowej wywołuje zapalną aktywację makrofagów, monocytów i neutrofilów z intensywnym wytwarzaniem ROIs oraz NO, co znacznie pogłębia uszkodzenie miokardium. Wykazano, iż podanie dożylnie liposomów prezentujących na powierzchni fosfatydyloserynę, marker komórek apoptotycznych, indukuje w makrofagach odpowiedź przeciwzapalną, jaką reprezentują względem pochłanianych ciałek apoptotycznych. Ich aktywność skorelowana jest ze wzrostem wydzielania TGF- β , IL-10 i ekspresji CD206 oraz z obniżeniem poziomu TNF- α i CD86, dzięki czemu hamują zapalną aktywację komórek docierających do mięśnia sercowego po przywróceniu przepływu krwi w naczyniach wieńcowych rejonu objętego niedokrwieniem [28]. Udział makrofagów w chorobach serca i naczyń krwionośnych wraz z mechanizmami ich interakcji z komórkami epitelialnymi, adipocytami, komórkami mięśni gładkich czy trombocytami może być badany *in vitro* dzięki opracowaniu testów opartych o mieszane hodowle tych komórek z monocytami/makrofagami linii komórkowej THP-1 [64].

MAKROFAGI W CIĄŻY I W ROZWOJU PRENATALNYM

Makrofagi stanowią około 25% leukocytów infiltrujących część łożyska pochodzenia matczynego. Wydzielane przez trofoblast VEGF i łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) rekrutują makrofagi w obręb tworzącego się łożyska, by zainicjowały proces angiogenezy [56]. Makrofagi doczesnowo przełączają fenotyp na zbliżony do M2 pod wpływem M-CSF (wydzielanego pod wpływem progesteronu) i IL-10, działającej głównie auto- i parakrynnie. Ponadto charakteryzują się znacznym wytwarzaniem TNF- α , IL-6 i CCL4 w porównaniu do monocytów krwi obwodowej [77].

Występujące m.in. w zakażeniach wewnątrzmacicznych nadmierne wytwarzanie GM-CSF skutkuje zachwianiem równowagi między VEGF a jego rozpuszczalnym receptorem (sFlt-1), co jest uważane za przyczynę stanu przedrzucawkowego. W ciąży przebiegającej bez komplikacji Mf wykazują fenotyp M2 odpowiadając za rozwój matczynej tolerancji na alloantygeny płodu i promując rozwój odpowiedzi Th2-zależnej. Mf M2 doczesnowo wydzielają czynniki wzrostu i MMP, które aktywują właściwe formowanie i ukrwienie łożyska. Charakteryzują się też istotnie większym wytwarzaniem IL-10 i PGE₂ oraz aktywnościąIDO metabolizującej tryptofan, dzięki czemu lokalnie blokują proliferację limfocytów T. Jako APC natomiast wykazują ekspresję na powierzchni inhibitorowej cząstki

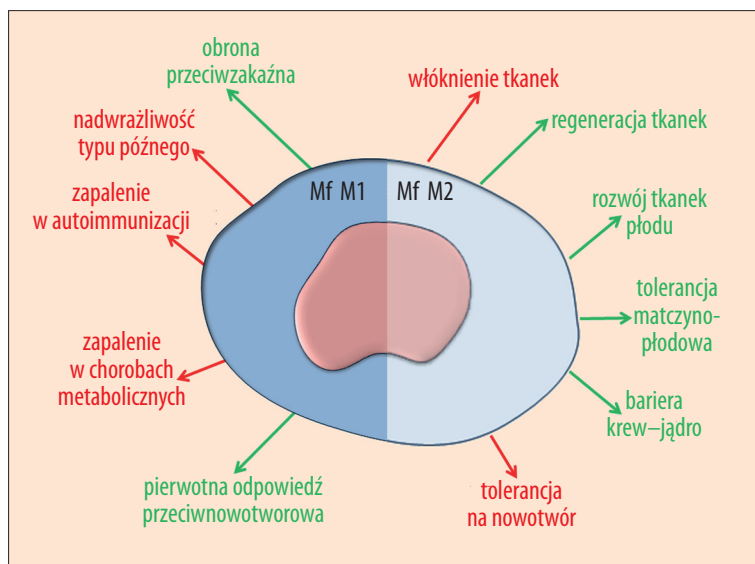
kostymulującej B7H4, co sprzyja prezentacji antygenów płodowych limfocytom T-regulatorowym i zapewnia tolerancję immunologiczną. Progesteron moduluje w makrofagach sygnalizację TLR, działając poprzez receptor progesteronowy i GR, których aktywacja hamuje czynnik NF- κ B a wzmacnia aktywność SOCS1 (suppressor of cytokine signalling-1), negatywnego regulatora STAT3. W konsekwencji zmniejsza to zdolność makrofagów do odpowiedzi przeciwzakaźnej i zwiększa podatność ciężarnych na zakażenia pierwotniakowe *Leishmania* spp. i *Toxoplasma gondii*. Jednak u myszy wykazano, iż znaczna stymulacja PRR prowadziła do utraty ciąży poprzez aktywację zapalną makrofagów z wydzielaniem IL-6 i TNF- α , a delecja makrofagów lub indukcja wytwarzania IL-10 była czynnikiem ochronnym dla ciąży, wobec czego upośledzona zdolność makrofagów doczesnej do odpowiedzi zapalnej zdaje się pełnić funkcję ochronną. Udział makrofagów o fenotypie M1 obserwowany jest w procesach dojrzewania szyjki macicy do porodu (NO rozluźniający mięśnie gładkie), na początku akcji porodowej oraz w zapoczątkowaniu procesu gojenia poporodowego [56].

W rozwoju embrionalnym jako pierwsze aktywacji ulegają matczyne makrofagi, które następnie modulują aktywność makrofagów wywodzących się z komórek progenitorowych. Makrofagi pełnią niezwykle ważną rolę w sterowaniu właściwym rozwojem tkanek i narządów płodu wydzielając chemoatraktanty zwabiające odpowiednie populacje komórek w miejsce rozwijających się struktur tkankowych, wytwarzając czynniki wzrostu i stymulując intensywną hematopoezę, także postnatalnie. Ponadto biorą udział w angiogenezie stymulowanej rodziną czynników VEGF oraz limfangiogenezie pod wpływem VEGF typu C i D. Makrofagi embrionalne wykazują podobną aktywację genów do Mf niezapalnych i pronowotworowych TAMs [60]. Komórki zięzłów chłonnych izolowane od nowo narodzonych myszy miały zdolność indukcji różnicowania prekursorów makrofagów w kierunku populacji regulacyjnej, która charakteryzuje się obniżoną ekspresją cząstek MHC i molekuł kostymulujących oraz wzmocnionym wytwarzaniem NO, przez co są zdolne do supresji odpowiedzi limfocytów T CD4⁺ [87].

Makrofagi doczesnej i płodowe modulują fizjologiczny rozwój bariery krew-łożysko. Ponadto pozytywnie wpływają na wytworzenie właściwego środowiska dla optymalnego i bezpiecznego rozwoju płodu, a po osiągnięciu jego dojrzałości wspomagają prawidłowy przebieg procesu porodowego i zdrowienia u położnic.

MAKROFAGI JĄDROWE

Makrofagi gonady męskiej wraz z komórkami Sertoliego współtworzą barierę krew-jądro, której obecność czyni ten narząd uprzywilejowanym immunologicznie i stanowi jeden z podstawowych mechanizmów zachowania autotolerancji na antygeny spermatogenezy. Makrofagi te znajdują się w tkance śródmiąższowej jądra, w przestrzeni między kanalikami nasiennymi. Przez sygnalizację cytokinową i hormonalną współpracują z komórkami Sertoliego i Leydiga, bezpośrednio i pośrednio stymulując spermatogenezę, głównie przez aktywację wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga. Stanowią swoisty rezerwuuar lutropiny (LH), którą poprzez wiązanie z receptorem



Ryc. 3. Procesy modulowane przez makrofagi. Główne fizjologiczne i patologiczne stany organizmu przebiegające z dominacją fenotypu M1 lub M2 makrofagów

mannozowym magazynują, kontrolując jej dostępność dla komórek Leydiga, modulując wytwarzanie testosteronu. Fenotyp makrofagów jądrowych jest trudny do ustalenia przez wpływ procedur izolacji na aktywację tych komórek. Użycie kolagenazy i innych enzymów proteolitycznych do izolacji makrofagów utrwalało wzmożone wytwarzanie TNF- α , IL-6 i IL-10, bez wpływu na wytwarzanie IL-12, co sugeruje, iż aktywacja zapalna tych komórek nie wzmacnia w nich zdolności do indukcji odpowiedzi komórkowej Th1-zależnej. Prawdopodobnie w procesach zapalnych toczących się w obrębie jądra Mf regulują odpowiedź immunologiczną w stronę Th2 i odpowiedzi humoralnej, na co wskazuje ich zdolność do efektywnej prezentacji antygenów w testach odpowiedzi humoralnej i zdolność do indukcji tolerancji w nadwrażliwości kontaktowej w komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Makrofagi jądrowe nie wykazują wzmożonego wytwarzania ROIs i NO w odpowiedzi na ligandy TLR, takie jak zymosan. Cecha ta zdaje się pełnić rolę ochronną przed indukcją mutacji materiału genetycznego plemników oraz przed uszkodzeniem tkanki jądra w przebiegu odpowiedzi zapalnej, co mogłoby skutkować rozwojem autoagresji oraz bezpłodności typu immunologicznego. Ponadto aktywacja zapalna makrofagów jądrowych hamuje wytwarzanie testosteronu przez komórki Leydiga, co spowalnia spermatogenezę. Populacja makrofagów gonady męskiej wykazuje heterogenność. Subpopulacja charakteryzująca się efektywną zdolnością do prezentacji antygenów i niewielkim wytwarzaniem TGF- β pozostaje pod kontrolą subpopulacji o słabej zdolności do prezentacji antygenów, ale wytwarzającą

znaczłą ilość TGF- β , co utrzymuje homeostazę w narządzie uprzywilejowanym immunologicznie i chroni przed rozwojem zapalenia [4,5,6].

Makrofagi jądrowe oprócz narządowo swoistej roli w regulacji endokrynnej, pełnią funkcję nadzoru immunologicznego przez wygaszanie odpowiedzi typu komórkowego i współtworzenie bariery krew-jądro wraz z komórkami Sertoliego.

PODSUMOWANIE

Niniejsza praca stanowi próbę zebrania aktualnych doniesień na temat wielokierunkowej funkcji makrofagów oraz możliwości wpływu na wiele procesów toczących się w organizmie w zdrowiu i w chorobie (ryc. 3). Zapewne nie wyczerpała ona wszelkich możliwych źródeł wiedzy w tym zakresie, natomiast większość cytowanych prac była opublikowana w latach 2008-2011. Artykuł ukazuje potencjalne funkcje, fenotypy i czynniki regulatorowe makrofagów wpływające na procesy przez nie modulowane. Dalsze badania być może pozwolą uściślić sposoby aktywacji i modulacji różnorodnych funkcji tych komórek oraz uszczegółowią obecne dane dotyczące makrofagów. Głównym celem badań nad Mf jest poszukiwanie czynników wpływających na przełączanie fenotypu makrofagów w zależności od stanu aktywacji – z Mf M1 na M2 lub z Mf M2 na M1, co według obecnej wiedzy wpływa na możliwość regulacji wielu mechanizmów i procesów toczących się w organizmach żywych, zarówno fizjologicznych, jak i w patologii.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Atochina O., Da'dara A.A., Walker M., Harn D.A.: The immunomodulatory glycan LNFPIII initiates alternative activation of murine macrophages *in vivo*. *Immunology*, 2008; 125: 111–121
- [2] Bae Y.S., Lee J.H., Choi S.H., Kim S., Almazan F., Witztum J.L., Miller Y.I.: Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density protein: Toll-like receptor4- and spleen tyrosine kinase-dependent activation of NADPH oxidase 2. *Circ. Res.*, 2009; 104: 210–218
- [3] Bradshaw E.M., Raddassi K., Elyaman W., Orban T., Gottlieb P.A., Kent S.C., Hafler D.A.: Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells. *J. Immunol.*, 2009; 183: 4432–4439
- [4] Bryniarski K., Szczepanik M., Maresz K., Ptak M., Ptak W.: Subpopulations of mouse testicular macrophages and their immunoregulatory function. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2004; 52: 27–35
- [5] Bryniarski K., Szczepanik M., Ptak M., Ptak W.: Modulation of testicular macrophage activity by collagenase. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2005; 43: 37–41
- [6] Bryniarski K., Szczepanik M., Ptak M., Ptak W.: The influence of collagenase treatment on the production of TNF- α , IL-6 and IL-10 by testicular macrophages. *J. Immunol. Methods*, 2005; 301: 186–189

- [7] Buhtoiarov I.N., Sondel P.M., Wigginton J.M., Buhtoiarova T.N., Yanke E.M., Mahvi D.A., Rakhmievich A.L.: Anti-tumour synergy of cytotoxic chemotherapy and anti-CD40 plus CpG-ODN immunotherapy through repolarization of tumour-associated macrophages. *Immunology*, 2011; 132: 226–239
- [8] Butchar J.P., Mehta P., Justiniano S.E., Guenterberg K.D., Kondadasula S.V., Mo X., Chemudupati M., Kaneganti T.D., Amer A., Muthusamy N., Jarjoura D., Marsh C.B., Carson W.E. III, Byrd J.C., Tridandapani S.: Reciprocal regulation of activating and inhibitory Fcγ receptors by TLR7/8 activation: implications for tumor immunotherapy. *Clin. Cancer Res.*, 2010; 16: 2065–2075
- [9] Cashman J.R., Ghirmai S., Abel K.J., Fiala M.: Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development. *BMC Neuroscience*, 2008; 9(Suppl.2): S13
- [10] Chawla A., Nguyen K.D., Goh Y.P.: Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 738–749
- [11] Claria J., González-Pérez A., López-Vicario C., Rius B., Títos E.: New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and fatty liver disease: modulation by endogenous omega-3 fatty acid-derived lipid mediators. *Front. Immunol.*, 2011; 2: 49
- [12] Coffelt S.B., Hughes R., Lewis C.E.: Tumor-associated macrophages: effectors of angiogenesis and tumor progression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1796: 11–18
- [13] Condamine T., Gabrilovich D.I.: Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function. *Trends Immunol.*, 2011; 32: 19–25
- [14] Duan L., Ren Y.: Role of Notch signaling in osteoimmunology – from the standpoint of osteoclast differentiation. *Eur. J. Orthod.*, 2012 (w druku)
- [15] Eleftheriadis T., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I., Galaktidou G.: Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. *Iran. J. Kidney Dis.*, 2012; 6: 129–135
- [16] Fairweather D., Cihakova D.: Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2009; 33: 222–230
- [17] Fiala M., Liu P.T., Espinosa-Jeffrey A., Rosenthal M.J., Bernard G., Ringman J.M., Sayre J., Zhang L., Zaghi J., Dejbakhsh S., Chiang B., Hui J., Mahanian M., Baghaee A., Hong P., Cashman J.: Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 12849–12854
- [18] Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Burwell L., Brown M.S., Brown L.A., NIH/NHLBI Severe Asthma Research Program: Glutathione oxidation is associated with airway macrophage functional impairment in children with severe asthma. *Pediatr. Res.*, 2011; 69: 154–159
- [19] Fujisaka S., Usui I., Kanatani Y., Ikutani M., Takasaki I., Tsuneyama K., Tabuchi Y., Bukhari A., Yamazaki Y., Suzuki H., Senda S., Aminuddin A., Nagai Y., Takatsu K., Kobayashi M., Tobe K.: Telmisartan improves insulin resistance and modulates adipose tissue macrophage polarization in high-fat-fed mice. *Endocrinology*, 2011; 152: 1789–1799
- [20] Gabrusiewicz K., Ellert-Miklaszewska A., Lipko M., Sielska M., Frankowska M., Kamińska B.: Characteristics of the alternative phenotype of microglia/macrophages and its modulation in experimental gliomas. *PLoS One*, 2011; 6: e23902
- [21] Gantke T., Sriskantharajah S., Ley S.C.: Regulation and function of TPL-2, an IκB kinase-regulated MAP kinase kinase. *Cell Res.*, 2011; 21: 131–145
- [22] Gao D., Bing C.: Macrophage-induced expression and release of matrix metalloproteinase 1 and 3 by human preadipocytes is mediated by IL-1β via activation of MAPK signaling. *J. Cell. Physiol.*, 2011; 226: 2869–2880
- [23] Gonzalez N.A., Bensinger S.J., Hong C., Beceiro S., Bradley M.N., Zelcer N., Deniz J., Ramirez C., Diaz M., Gallardo G., de Galarreta C.R., Salazar J., Lopez F., Edwards P., Parks J., Andujar M., Tontonoz P., Castrillo A.: Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR. *Immunity*, 2009; 31: 245–258
- [24] Hagemann T., Biswas S.K., Lawrence T., Sica A., Lewis C.E.: Regulation of macrophage function in tumors: the multifaceted role of NF-κB. *Blood*, 2009; 113: 3139–3146
- [25] Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., Charles K.A., Kulbe H., Thompson R.G., Robinson S.C., Balkwill F.R.: "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF-κB. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 1261–1268
- [26] Hansson G.K.: Immune mechanism in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 1876–1890
- [27] Hao J.S., Shan B.E.: Immune enhancement and anti-tumour activity of IL-23. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006; 55: 1426–1431
- [28] Harel-Adar T., Mordechai T.B., Amsalem Y., Feinberg M.S., Leor J., Cohen S.: Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improves infarct repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 1827–1832
- [29] Hiwatashi K., Tamiya T., Hasegawa E., Fukaya T., Hashimoto M., Kakoi K., Kashiwagi I., Kimura A., Inoue N., Morita R., Yasukawa H., Yoshimura A.: Suppression of SOCS3 in macrophages prevents cancer metastasis by modifying macrophage phase and MCP2/CCL8 induction. *Cancer Lett.*, 2011; 308: 172–180
- [30] Hultén L.M., Ullström C., Krettek A., van Reyk D., Marklund S.L., Dahlgren C., Wiklund O.: Human macrophages limit oxidation products in low density lipoprotein. *Lipids Health Dis.*, 2005; 4: 6
- [31] Inoue M., Itoh H., Tanaka T., Chun T.H., Doi K., Fukunaga Y., Sawada N., Yamshita J., Masatsugu K., Saito T., Sakaguchi S., Sone M., Yamahara K., Yurugi T., Nakao K.: Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 560–566
- [32] Ivashkiv L.B., Zhao B., Park-Min K.H., Takami M.: Feedback inhibition of osteoclastogenesis during inflammation by IL-10, M-CSF receptor shedding, and induction of IRF8. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2011; 1237: 88–94
- [33] Iwasaki A., Medzhitov R.: Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 2010; 327: 291–295
- [34] Jiang X., Chen Z.J.: The role of ubiquitylation in immune defence and pathogen evasion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 12: 35–48
- [35] Johnson E.E., Buhtoiarov I.N., Baldeshwiler M.J., Felder M.A., Van Rooijen N., Sondel P.M., Rakhmievich A.L.: Enhanced T cell-independent antitumor effect of cyclophosphamide combined with anti-CD40 mAb and CpG in mice. *J. Immunother.*, 2011; 34: 76–84
- [36] Kalinski P.: Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J. Immunol.*, 2012; 188: 21–28
- [37] Kennedy A., Fearon U., Veale D.J., Godson C.: Macrophages in synovial inflammation. *Front. Immunol.*, 2011; 2: 52
- [38] Kennedy D.J., Kuchibhotla S., Westfall K.M., Silverstein R.L., Morton R.E., Febbraio M.: A CD36-dependent pathway enhances macrophage and adipose tissue inflammation and impairs insulin signalling. *Cardiovasc. Res.*, 2011; 89: 604–613
- [39] Kirkiles-Smith N.C., Harding M.J., Shepherd B.R., Fader S.A., Yi T., Wang Y., McNiff J.M., Snyder E.L., Lorber M.I., Tellides G., Pober J.S.: Development of a humanized mouse model to study the role of macrophages in allograft injury. *Transplantation*, 2009; 87: 189–197
- [40] Klotz K., Ziegler T., Figueiredo A.S., Rausch S., Hepworth M.R., Obsivac N., Sers C., Lang R., Hammerstein P., Lucius R., Hartmann S.: A helminth immunomodulator exploits host signaling events to regulate cytokine production in macrophages. *PLoS Pathog.*, 2011; 7: e1001248
- [41] Kogawa M., Findlay D.M., Anderson P.H., Ormsby R., Vincent C., Morris H.A., Atkins G.J.: Osteoclastic metabolism of 25(OH)-Vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology*, 2010; 151: 4613–4625
- [42] Lakhan S.E., Kirchgessner A.: Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. *J. Transl. Med.*, 2011; 9: 129
- [43] Li H., Ciric B., Yang J., Xu H., Fitzgerald D.C., Elbehi M., Fonseca-Kelly Z., Yu S., Zhang G.X., Rostami A.: Intravenous tolerance modulates macrophage classical activation and antigen presentation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.*, 2009; 208: 54–60
- [44] Li X., Speer M.Y., Yang H., Bergen J., Giachelli C.M.: Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010; 30: 321–326
- [45] Lichtenstein L., Mattijssen F., de Wit N.J., Georgiadi A., Hooiveld G.J., van der Meer R., He Y., Qi L., Köster A., Tamsa J.T., Tan N.S., Muller M., Kersten S.: Angptl4 protects against severe proinflammatory effects of saturated fat by inhibiting fatty acid uptake into mesenteric lymph node macrophages. *Cell Metab.*, 2010; 12: 580–592
- [46] Luo Y., Han R., Evanoff D.P., Chen X.: Interleukin-10 inhibits *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG)-induced macrophage cytotoxicity against bladder cancer cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010; 160: 359–368
- [47] Luo Y., Knudson M.J.: *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin-induced macrophage cytotoxicity against bladder cancer cells. *Clin. Develop. Immunol.*, 2010; 2010: 357591
- [48] Mancino A., Lawrence T.: Nuclear factor-κB and tumor-associated macrophages. *Clin. Cancer Res.*, 2010; 16: 784–789

- [49] Mantovani A., Sica A.: Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010; 22: 231–237
- [50] Marino S., Myers A., Flynn J.L., Kirschner D.E.: TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: a next generation two-compartmental model. *J. Theor. Biol.*, 2010; 265: 586–598
- [51] Miyake Y., Asano K., Kaise H., Uemura M., Nakayama M., Tanaka M.: Critical role of macrophages in the marginal zone in the suppression of immune responses to apoptotic cells-associated antigens. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2268–2278
- [52] Mott K.R., Gate D., Zandian M., Allen S.J., Rajasagi N.K., van Rooijen N., Chen S., Arditi M., Rouse B.T., Flavell R.A., Town T., Ghiasi H.: Macrophage IL-12p70 signaling prevents HSV-1-induced CNS autoimmunity triggered by autoaggressive CD4⁺ Tregs. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011; 52: 2321–2333
- [53] Mukundan L., Odegaard J.I., Morel C.R., Heredia J.E., Mwangi J.W., Ricardo-Gonzales R.R., Goh Y.P., Eagle A.R., Dunn S.E., Awakuni J.U., Nguyen K.D., Steinman L., Michie S.A., Chawla A.: PPAR- δ senses and orchestrates clearance of apoptotic cells to promote tolerance. *Nat. Med.*, 2009; 15: 1266–1272
- [54] Murray P.J., Wynn T.A.: Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. *J. Leukoc. Biol.*, 2011; 89: 557–563
- [55] Murray P.J., Wynn T.A.: Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 723–737
- [56] Nagamatsu T., Schust D.J.: The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010; 63: 460–471
- [57] Németh K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S., Mayer B., Parmelee A., Doi K., Robey P.G., Leelahavanichkul K., Koller B.H., Brown J.M., Hu X., Jelinek I., Star R.A., Mezey E.: Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E2-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat. Med.*, 2009; 15: 42–49
- [58] Nguyen K.D., Qiu Y., Cui X., Goh Y.P., Mwangi J., David T., Mukundan L., Brombacher F., Locksley R.M., Chawla A.: Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*, 2011; 480: 104–108
- [59] Nickel T., Hanssen H., Emslander L., Drexel V., Hertel G., Schmidt-Trucksäss A., Summo C., Sisis Z., Lambert M., Hoster E., Halle M., Weis M.: Immunomodulatory effects of aerobic training in obesity. *Mediators Inflamm.*, 2011; 2011: 308965
- [60] Nucera S., Biziato D., De Palma M.: The interplay between macrophages and angiogenesis in development, tissue injury and regeneration. *Int. J. Dev. Biol.*, 2011; 55: 495–503
- [61] Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K.: Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 85–97
- [62] Pina Y., Boutrid H., Murray T.G., Jager M.J., Cebulla C.M., Scheffler A., Ly L.V., Alegret A., Celdran M., Feuer W., Jockovich M.E.: Impact of tumor-associated macrophages in LH β TA β mice on retinal tumor progression: relation to macrophage subtype. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010; 51: 2671–2677
- [63] Porta C., Riboldi E., Sica A.: Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer. *Cancer Lett.*, 2011; 305: 250–262
- [64] Qin Z.: The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature. *Atherosclerosis*, 2012; 221: 2–11
- [65] Shanker A.: Adaptive control of innate immunity. *Immunol. Lett.*, 2010; 131: 107–112
- [66] Shechter R., London A., Varol C., Raposo C., Cusimano M., Yovel G., Rolls A., Mack M., Pluchino S., Martino G., Jung S., Schwartz M.: Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS Med.*, 2009; 6: e1000113
- [67] Shida K., Kiyoshima-Shibata J., Kaji R., Nagaoka M., Nanno M.: Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. *Immunology*, 2009; 128 (Suppl.1): e858–e869
- [68] Shida K., Nanno M., Nagata S.: Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: a possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities. *Gut Microbes*, 2011; 2: 109–114
- [69] Sia C., Hänninen A.: Functional alterations of proinflammatory monocytes by T regulatory cells: implications for the prevention and reversal of type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Stud.*, 2010; 7: 6–14
- [70] Sica A., Porta C., Riboldi E., Locati M.: Convergent pathways of macrophage polarization: the role of B cells. *Eur. J. Immunol.*, 2010; 40: 2131–2133
- [71] Sierra-Filardi E., Puig-Kröger A., Blanco F.J., Nieto C., Bragado R., Palomero M.I., Bernabeu C., Vega M.A., Corbi A.L.: Activin A skews macrophage polarization by promoting a proinflammatory phenotype and inhibiting the acquisition of anti-inflammatory macrophage markers. *Blood*, 2011; 117: 5092–5101
- [72] Sieve A.N., Meeks K.D., Lee S., Berg R.E.: A novel immunoregulatory function for IL-23: inhibition of IL-12-dependent IFN- γ production. *Eur. J. Immunol.*, 2010; 40: 2236–2247
- [73] Silberman D., Bucknum A., Kozlowski M., Matlack R., Riggs J.: Cytokine treatment of macrophage suppression of T cell activation. *Immunobiology*, 2010; 215: 70–80
- [74] Silva Costa V., Colvara Mattana T.C., Rossi da Silva M.E.: Unregulated IL-23/IL-17 immune response in autoimmune diseases. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010; 88: 222–226
- [75] Silverman J.M., Reiner N.E.: Exosomes and other microvesicles in infection biology: organelles with unanticipated phenotypes. *Cell. Microbiol.*, 2011; 13: 1–9
- [76] Stout R.D., Watkins S.K., Suttles J.: Functional plasticity of macrophages: *in situ* reprogramming of tumor-associated macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 86: 1105–1109
- [77] Svensson J., Jenmalm M.C., Matussek A., Geffers R., Berg G., Ernerudh J.: Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10. *J. Immunol.*, 2011; 187: 3671–3682
- [78] Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., van Herwijnen M.J., John S., Taams L.S.: CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 19446–19451
- [79] Tuckermann J.P., Kleiman A., Moriggl R., Spanbroek R., Neumann A., Illing A., Clausen B.E., Stride B., Förster I., Habenicht A.J., Reichardt H.M., Tronche F., Schmid W., Schütz G.: Macrophages and neutrophils are the targets for immune suppression by glucocorticoids in contact allergy. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 1381–1390
- [80] Ullmann L., Hirbec H., Rassendren F.: P2X4 receptors mediate PGE2 release by tissue-resident macrophages and initiate inflammatory pain. *EMBO J.*, 2010; 29: 2290–2300
- [81] Vergati M., Schlom J., Tsang K.Y.: The consequence of immune suppressive cells in the use of therapeutic cancer vaccines and their importance in immune monitoring. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011; 2011: 182413
- [82] Villalonga N., David M., Bielanska J., Vicente R., Comes N., Valenzuela C., Felipe A.: Immunomodulation of voltage-dependent K⁺ channels in macrophages: molecular and biophysical consequences. *J. Gen. Physiol.*, 2010; 135: 135–147
- [83] Weiss J.M., Ridnour L.A., Back T., Hussain S.P., He P., Maciag A.E., Keefer L.K., Murphy W.J., Harris C.C., Wink D.A., Wiltout R.H.: Macrophage-dependent nitric oxide expression regulates tumor cell detachment and metastasis after IL-2/anti-CD40 immunotherapy. *J. Exp. Med.*, 2010; 207: 2455–2467
- [84] Wentworth J.M., Naselli G., Brown W.A., Doyle L., Phipson B., Smyth G.K., Wabitsch M., O'Brien P.E., Harrison L.C.: Pro-inflammatory CD11c⁺CD206⁺ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*, 2010; 59: 1648–1656
- [85] Zamarron B.F., Chen W.: Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int. J. Biol. Sci.*, 2011; 7: 651–658
- [86] Zelkha S.A., Freilich R.W., Amar S.: Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity. *Periodontol.* 2000; 2010; 54: 207–221
- [87] Zhang X., Yu S., Hoffmann K., Yu K., Förster R.: Neonatal lymph node stromal cells drive myelo-dendritic lineage cells into a distinct population of CX3CR1⁺CD11b⁺F4/80⁺ regulatory macrophages. *Blood*, 2012; 119: 3975–3986
- [88] Zhou Q., Leeman S.E., Amar S.: Signaling mechanisms involved in altered function of macrophages from diet-induced obese mice affect immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 10740–10745
- [89] Zingarelli B., Fan H., Ashton S., Piraino G., Mangeshkar P., Cook J.A.: Peroxisome proliferator activated receptor γ is not necessary for the development of LPS-induced tolerance in macrophages. *Immunology*, 2008; 124: 51–57
- [90] Zorzanelli Rocha V., Folco E.J.: Inflammatory concepts of obesity. *Int. J. Inflamm.*, 2011; 2011: 529061

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.